INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº55

BUSCA REALIZADA EM 19 DE JUNHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 9 ARTIGOS E 6 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ DIVERSOS PAÍSES

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que estão em desenvolvimento 13 vacinas em fase clínica e 127 em fase pré-clínica. Uma vacina está em fase 2b/3, a ChAdOx1-S da *University of Oxford*/AstraZeneca. As seguintes vacinas estão em fase 1 e 2: vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Intituto de Biotecnologia de Pequim; mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Sinopharm; Inativada com adjuvante de vacinas Alum do Sinovac; Vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 1: Inativada do *Institute of Medical Biology*, *Chinese Academy of Medical Sciences*; Vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da *Inovio Pharmaceuticals*; saRNA da *Imperial College London*; mRNA da Curevac.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ ARÁBIA SAUDITA, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, PAQUISTÃO, CANADÁ E NIGÉRIA

Neste artigo, os autores revisaram sistematicamente a literatura científica, a fim de estimar o risco de toxicidade cardíaca da cloroquina (CQ) ou hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes com COVID-19. Foram selecionados estudos que incluíram mais de 10 pacientes tratados com HCQ ou CQ, com ou sem azitromicina, e que relataram alterações eletrocardiográficas e/ou arritmias cardíacas, como alteração no valor basal do QTc ≥ 60 ms, QTc ≥ 500 ms, torsade de pointes (TdP), taquicardia ventricular (TV), parada cardíaca, ou ainda, descontinuação do tratamento devido a prolongamento do intervalo QT. Foram incluídos um total de 19 estudos, com um total de 5652 pacientes. Segundo os autores, todos os estudos possuíam alta qualidade metodológica, em relação à determinação da exposição ou da avaliação dos desfechos de interesse. Entre 2719 pacientes tratados com CQ ou HCQ, foram relatados apenas dois episódios de TdP; a incidência combinada de TdP ou TV ou parada cardíaca foi de 3 por 1000, IC 95% (0–21), I2 = 96%, (em 18 estudos com 3725 pacientes). Em 13 estudos com 4334 pacientes, a incidência combinada de descontinuação de CQ ou HCQ devido a QTc prolongado ou arritmias foi de 5%, IC 95% (1–11), I2 = 98%. A incidência combinada de alteração no valor basal do QTc ≥ 60 ms foi de 7%, IC 95% (3–14), I2 = 94% (12 estudos com 2008 pacientes). A incidência combinada de QTc ≥ 500 ms foi de 6%, IC 95% (2–12), I2 = 95% (16 estudos com 2317 pacientes). Em 11 estudos com 3127 pacientes, a incidência combinada de alteração no valor basal do QTc ≥ 60 ms ou QTc ≥ 500 ms foi de 9%, IC 95% (3–17), I2 = 97%. De acordo com os autores, a idade média/mediana, doença

arterial coronariana, hipertensão, diabetes, medicamentos concomitantes que prolongam o intervalo QT, cuidados na UTI e gravidade da doença nas populações estudadas explicam a heterogeneidade entre os estudos. Em conclusão, foi observado que o uso de HCQ ou CQ no tratamento de pacientes com COVID-19, sozinhas ou em combinação com azitromicina, está associado a um risco significativo de prolongamento do intervalo QT induzido por medicamentos, que é um precursor para TdP/VT ou parada cardíaca induzida por medicamentos. O uso de CQ/HCQ resultou em uma incidência relativamente maior de TdP em comparação com os medicamentos retirados do mercado por esse efeito adverso específico. Portanto, os autores alertam que a HCQ e a CQ devem ser utilizadas apenas no contexto de ensaios clínicos randomizados, em pacientes com baixo risco de prolongamento do intervalo QT induzido por medicamentos, e com monitoramento cardíaco adequado.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* 07/16 critérios foram atendidos. Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. As informações sobre a estratégia de pesquisa bibliográfica utilizada foram parcialmente descritas. Os autores não forneceram uma lista dos estudos excluídos, nem justificaram as exclusões. Os detalhes dos estudos incluídos foram parcialmente descritos. Não houve menção sobre avaliação do risco de viés (RoB) nos estudos individuais incluídos nesta revisão e na metanálise. Os autores não relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos. Não foram relatadas potenciais fontes de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido pela realização da revisão. Por fim, segundo os próprios autores, a natureza retrospectiva da maioria dos estudos incluídos nesta revisão os torna propensos a dados incompletos ou ausentes. Como exemplo, relataram variações na coleta de parâmetros individuais de QTc, devido à subnotificação desses dados. Alertam ainda que houve acentuada heterogeneidade nas estimativas agrupadas, mas que tal fato foi minimizado pela meta-regressão realizada.

METILPREDNISOLONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *ESPANHA*

Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, aberto, paralelo e parcialmente randomizado, que incluiu adultos hospitalizados com pneumonia por COVID-19, com troca gasosa prejudicada e evidência bioquímica de hiper-inflamação. O objetivo do estudo foi determinar se um curso de 6 dias de tratamento com metilprednisolona intravenosa (MP) diminui o nº de óbitos por todas as causas, a internação em UTI ou a necessidade de ventilação não invasiva (desfecho primário composto) em pacientes com risco de desenvolver Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Os pacientes foram atribuídos em dois grupos: 1) tratamento padrão de atendimento (TPA, ou grupo controle), e 2) TPA mais MP intravenosa (40mg/12h, por 3 dias, seguido de 20mg/12h, por mais 3 dias). O TPA incluiu tratamento sintomático com acetaminofeno, oxigenoterapia, profilaxia para trombose com heparina de baixo peso molecular e antibióticos para co-infecções. Azitromicina, hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir foram frequentemente prescritos. Foram incluídos 85 pacientes (34 randomizados para MP, 29 para o grupo

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

controle, e 22 designados para receber MP, por preferência do clínico). Os autores observaram que a idade dos pacientes (média de 68 ± 12 anos) influenciou nos desfechos, onde indivíduos acima da idade média de 72 anos apresentaram maior probabilidade de atingir o desfecho composto, do que aqueles com 72 anos ou menos (risco relativo 1,97, IC 95% 1,11–3,47, *p* = 0,025). Na análise por intenção de tratar, estratificada por idade, o uso de MP foi associado a um risco reduzido de óbito por todas as causas, internação em UTI ou necessidade de ventilação não invasiva (razão de risco combinada [RR] 0,55 [IC95% 0,33–0,91]; *p* = 0,024). Na análise por protocolo, o grupo que recebeu MP foi associado a um risco 50% menor de um desfecho negativo (na análise geral). Já na análise estratificada por idade, houve redução relativa de 63% no risco de desfecho negativo. O risco relativo foi de 0,11 (0,01–0,83) em pacientes ? 72 anos, 0,61 (0,32–1,17) naqueles com mais de 72 anos, e de 0,37 (0,19–0,74, *p* = 0,0037) em todo o grupo, após análise ajustada e estratificada por idade. A diminuição dos níveis de proteína C-reativa foi mais pronunciada no grupo MP (*p* = 0,0003). A hiperglicemia foi mais frequente no grupo tratado com MP. Como conclusão, os autores informaram que um curso curto de 6 dias de tratamento com MP mostrou efeito benéfico em pacientes com pneumonia grave por COVID-19, diminuindo o risco de admissão em UTI, a necessidade de ventilação não invasiva, e morte.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados o estudo tem risco de viés moderado a alto. 1) Geração da sequência aleatória: sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital; (alto risco de viés). 2) Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória; (risco de viés incerto). 3) Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho; (risco de viés incerto). 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6) Relato de desfecho seletivo: os desfechos previstos no protocolo foram relatados no estudo (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; a inclusão de um braço preferencial dificulta o equilíbrio das características clínicas basais dos pacientes (alto risco de viés). Por fim, os próprios autores reconhecem que o tamanho amostral do estudo foi pequeno; é importante destacar que os resultados aqui apresentados foram obtidos a partir de uma análise interina (preliminar), de um ensaio clínico ainda em andamento. Portanto, recomenda-se cautela na interpretação das as observações aqui apresentadas.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL DE FARMACOVIGILÂNCIA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Estudos clínicos com COVID-19 e hidroxicloroquina (HCQ) relataram eficácia e benefícios clínicos limitados. Um ensaio clínico robusto para avaliar e eficácia não é viável em momentos de emergência. Além disso, no início da pandemia, haviam suspeitas que esse medicamento poderia causar reações adversas cardiovasculares (CV-AEs). O objetivo desta análise de farmacovigilância foi determinar e

caracterizar eventos adversos cardiovasculares associados a HCQ (CV-AEs). Os autores realizaram uma análise desproporcional dos CV-AEs associados a HCQ usando o banco de dados do sistema de notificação de eventos adversos do FDA (FAERS) que é composto por mais de 11.901.836 conjuntos de dados e 10.668.655 registros de pacientes com reações adversas a medicamentos. A análise da desproporcionalidade foi usada para calcular os *odds ratio* (ROR) com intervalos de confiança de 95% (IC) para prever os CV-AEs associados a HCQ. A HCQ foi associada a maior relato de hipertrofia ventricular direita (ROR: 6,68; IC95%: 4,02 a 11,17), hipertrofia ventricular esquerda (ROR: 3,81; IC95%: 2,57 a 5,66), disfunção diastólica (ROR: 3,54; 95% IC: 2,19 a 5,71), pericardite (ROR: 3,09; IC95%: 2,27 a 4,23), torsades de pointes (TdP) (ROR: 3,05; IC95%: 2,30 a 4,10), cardiomiopatia congestiva (ROR: 2,98; 95 % IC: 2,01 a 4,42), fração de ejeção diminuída (ROR: 2,41; IC95%: 1,80 a 3,22), insuficiência ventricular direita (ROR: 2,40; IC95%: 1,64 a 3,50), bloqueio atrioventricular completo (ROR: 2,30; IC95%: 1,55 a 3,41) e prolongamento do intervalo QT (ROR: 2,09; IC95%: 1,74 a 2,52). O prolongamento do intervalo QT e a TdP são mais relevantes para o regime de tratamento com COVID-19 em altas doses por um período curto e representam os EAs mais comuns associados à HCQ. Os pacientes que recebem HCQ correm maior risco de vários EAs cardíacos, incluindo prolongamento do intervalo QT e TdP. Os autores indicam que há limitações no estudo, pois as características cardíacas basais dos pacientes que recebem HCQ não são conhecidas; o grau de EAs cardíacos e o início da doença após o uso de medicamentos também não são relatados e em muitos relatórios de segurança de casos individuais, faltam as informações de dosagem, o que torna difícil prever consequências relacionadas à dose. Esses achados destacam a necessidade de estudos prospectivos, randomizados e controlados para avaliar a relação risco/benefício da HCQ no cenário COVID-19 antes de sua ampla adoção como terapia.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de estudos de farmacovigilância. Se considerado um estudo transversal, por analisar de forma descritiva uma base de dados e buscar associações, pode-se usar a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*. Dessa forma, 5 de 8 critérios foram atendidos. A limitações do estudo são: não descrever a população (relatórios de segurança) e locais de forma detalhada; não identificar fatores de confusão, nem estratégias para lidar com esses fatores. Vale ressaltar que os próprios pesquisadores mencionam as limitações do estudo como desconhecimento sobre as características cardíacas basais dos pacientes que receberam hidroxicloroquina e ausência de informações como o grau de EAs cardíacos e o início da doença após o uso de medicamentos e informações de dosagem.

KALETRA, OSELTAMIVIR E MOXIFLOXACINO

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Relato de caso de paciente, homem, 41 anos, internado em Guangzhou, China, com história de três dias de tosse seca intermitente e febre baixa. Seu teste foi positivo para SARS-CoV-2. Três anos antes, foi diagnosticado com hipertensão e tratado com irbesartan. O exame laboratorial revelou um aumento do dímero D e de algumas enzimas do miocárdio. A tomografia computadorizada (TC)

não mostrou anormalidades. O paciente recebeu tratamento com kaletra, oseltamivir, moxifloxacina e oxigênio. Nos dias 2 a 7 de hospitalização, além da febre intermitente, relatou tontura no dia 5 e começou a tomar irbesartan. No dia 7, relatou desconforto abdominal. Dados os efeitos colaterais gastrointestinais do kaletra, foram adicionadas cápsulas bífidas para regular o trato gastrointestinal. No dia 8, relatou febre (38,6 ° C) e aperto no peito. Embora o RT-PCR tenha sido negativo no dia 8, a segunda TC mostrou opacidade em vidro fosco nos pulmões. A RT-PCR no dia 10 foi positiva e a terceira TC no dia 12 mostrou maior opacidade. O tratamento incluiu terapia antipirética, teicoplanina e metilprednisolona; levamlodipina foi administrado em vez do irbesartan, porque a ACE2 é um co-receptor da entrada viral do SARS-CoV-2. O paciente apresentou diarreia por dois dias (9 e 13 dias). Diagnóstico diferencial de oito patógenos respiratórios foi negativo. No dia 14, o RNA negativo de SARS-CoV-2 reapareceu. No dia 15, a temperatura era de 40 °C, com tosse, expectoração, calafrios e dor muscular. No dia 16, o paciente estava letárgico com palpitações, tosse paroxística com escarro e perda de apetite. A quarta TC realizada mostrou exacerbação de pneumonia viral e o RT-PCR tornou-se positivo de novo. O paciente foi admitido na UTI, sulperazona foi administrada, além do ambroxol e acetilcisteína, utilizados como expectorantes. Na tarde seguinte, o paciente teve cianose e tosse com expectoração com sangue, e recebeu ventilação com pressão positiva não invasiva sob sedação com morfina. O médico mudou a sulperazona para meropenem. Foi diagnosticado com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e intubado. Após 13 dias, o paciente foi desmamado da ventilação mecânica. Após 17 dias, apresentou resultado negativo para SARS-CoV-2 e não se tornou positivo desde então. Os autores relatam que este é um caso com sintomas tardios que eventualmente desenvolveram SRAG grave. Concluem que imagens de TC e contagem de linfócitos hemolíticos são mais valiosas que os resultados de RT-PCR para a progressão da COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 7 de 8 critérios. Como limitação, o relato não detalhou as características demográficas do paciente. Ademais, relatos de caso servem para levantar hipóteses, e não são estudos robustos para tomada de decisão.

METILPREDNISOLONA E HEPARINA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Nesse estudo, os autores relatam o caso de um paciente de nove anos que foi internado após sete dias de febre e dor abdominal. Na admissão a criança não tinha sintomas respiratórios, nem conjuntivite, erupção cutânea ou edema periférico. A radiografia de tórax foi negativa e o eletrocardiograma basal (ECG) foi normal. No entanto, verificou-se leucocitose com neutrofilia e linfopenia. Marcadores inflamatórios estavam fortemente elevados sugerindo anormalidade da função hepática, lesão renal aguda, lesão miocárdica, com troponina cardíaca de alta sensibilidade elevada e peptídeo natriurético cerebral (BNP). O paciente foi testado para anticorpos da COVID-19, onde revelou-se positividade de IgG e IgM. Azitromicina e metilprednisolona (2 mg/kg/dia) foram iniciados. Devido aos altos níveis de BNP e troponina, foi adicionada heparina subcutânea e a dosagem de metilprednisolona foi aumentada para 5 mg/kg/dia, no tratamento do paciente. Devido ao aumento

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

do intervalo QT no eletrocardiograma, a azitromicina foi substituída por doxiciclina. O paciente se recuperou gradualmente e a febre desapareceu após 48 horas. Os exames laboratoriais melhoraram drasticamente. Os autores concluem que é importante acompanhar crianças com COVID-19, mesmo que elas apresentem sinais leves da infecção.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Os autores não relataram o histórico de saúde do paciente. Até o momento, poucos relatos a respeito do tratamento de crianças foram publicados. Apesar do tratamentos bem sucedido, de um paciente, estudos como este podem auxiliar na terapia de outros pacientes pediátricos. Ademais, relatos de caso servem para levantar hipóteses, e não são estudos robustos para tomada de decisão.

OSELTAMIVIR, METILPREDNISOLONA, MOXIFLOXACINA, CEFOPERAZONA, LOPINAVIR/RITONAVIR, ZADAXINA E IMUNOGLOBULINA HUMANA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Os autores discorrem sobre um relato de caso de um paciente do sexo masculino, 42 anos, admitido no hospital, sem comorbidades, que relatou tosse seca há 6 seis dias, febre e fadiga há um dia. Iniciou o tratamento, no dia da admissão hospitalar, com fosfato de oseltamivir por via oral (75 mg, 2x/dia) por 6 dias, também foi administrado 40 mg de metilprednisolona por via intravenosa (IV, 1x/dia); 0,4 g de moxifloxacina IV, 1x/dia); 3 g de cefoperazona IV (1x a cada 12h) e diagnosticado com a COVID-19. No dia 4 da internação, a sua frequência respiratória e a febre aumentaram. Os linfócitos do sangue periférico diminuíram progressivamente e iniciou o tratamento com lopinavir/ritonavir (via oral, 3 comprimidos, 2x/dia) por 6 dias. No dia 6, foi feita a contagem de linfócito de 0,7 × 109/L, a proteína C-reativa hipersensível (hsCRP) de 19,4 mg/L, a procalcitonina (PCT) de 0,087 ng/mL e a taxa de sedimentação de eritrócitos (EHS) de 44,2 mm/h. Nesse mesmo dia, foi iniciada a infusão de Imunoglobulina humana (10g,1x/dia, diariamente). No dia 7, foi descontinuado de lopinavir/ritonavir e iniciado 0,2 g de arbidol (2 comprimidos, VO, 3x/dia) por 5 dias. No dia 8, apresentou febre de 40,7° e, embora em inalação de alto fluxo, a saturação de oxigênio estava em 83%. Nos resultados de imagens de tórax (tomografia computadorizada) apresentaram opacidades em vidro fosco com evolução rápida. A dispneia não melhorou. A dose de metilprednisolona foi aumentada para 40 mg (IV, 2x/dia) e a imunoglobulina intravenosa para 20g. Foi administrado por via subcutânea, o medicamento Zadaxina [timosina alfa-1 (1,6 mg, 1x/dia)]. No dia 13, metilprednisolona foi reduzida para 20mg, a SpO2 estava a 98% e resultado negativo para SARS-CoV-2. No dia 14, a Imunoglobulina humana foi reduzida para 10g. No dia 15, descontinuou os medicamentos, SpO2 a 98% e negativo para o teste para SARS-CoV-2. No dia 19, o paciente recebeu alta e foi acompanhado por três meses com boa recuperação. Os autores discutem sobre esse caso e apontam o uso de corticosteroides com cautela, pois esta terapêutica inibe a função imunológica e aumenta o risco de infecção. Além

disso, reiteram que não devem ser usados no estágio inicial da COVID-19 para reduzir a febre, pois devem ser usadas em estágio moderado à grave da doença em curto período de tempo. O uso de imunoglobulina reforça a imunidade passiva, aumentado a concentração de IgG de três a seis vezes. Por fim, os autores concluem que de acordo com o relato descrito, adultos jovens podem ser curados da COVID-19 com tratamento ativo.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. Não foram claramente descritos os métodos diagnósticos dos resultados apresentados, bem como potenciais eventos adversos às intervenções descritas no relato de caso. Os achados do relato de caso devem ser analisados em estudos mais robustos e controlados.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ *DIVERSOS PAÍSES*

Trata-se de um consenso internacional de especialistas realizado por meio de teleconferências semanais (abril a maio de 2020). Dessa forma, foi elaborada uma série de perguntas referentes aos domínios dos doadores, produtos e pacientes para o uso de plasma convalescente. Até o momento, não existe um comparador óbvio de placebo com plasma convalescente. Em vez de um placebo, uma maneira de diminuir o viés é realizar grandes ensaios pragmáticos com medidas objetivas de eficácia. Testes de plataforma com design adaptativo, onde mais de um 'domínio' pode estar ativo simultaneamente e onde os pacientes podem ser alocados rapidamente a terapias promissoras, também podem ser maneiras eficientes de conduzir estudos de alta qualidade. O plasma convalescente deve ser oferecido apenas para pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmado ou como profilaxia em ensaios clínicos bem monitorados em populações de alto risco. O uso do plasma convalescente pode ter seu maior benefício em pacientes no início da doença e antes de serem submetidos à ventilação mecânica. Considerando que a pandemia é dinâmica, a inscrição de pacientes em ensaios clínicos pode ser um desafio em países que estão no estágio agudo da pandemia. Além disso, torna-se um desafio cumprir a meta de inscrição nos estágios finais da pandemia, quando o número de casos elegíveis está diminuindo. Atualmente, uma variedade de doses está sendo avaliada, variando entre 200-600 mL por paciente adulto ou definidos de acordo com o peso corporal do paciente ou pelo número de unidades a serem transfundidas. A dose efetiva mínima, e se isso está relacionado a um título específico de anticorpos neutralizantes, é atualmente desconhecida. Os riscos associados ao PCC são provavelmente os mesmos que aqueles com plasma padrão. O pré-tratamento para minimizar as reações transfusionais pode ser considerado. Os autores consideram questões-chave e lacunas no conhecimento relacionadas ao uso clínico do plasma convalescente, inclusive para pacientes pediátricos e neonatais, bem como em países com menos recursos, e sugerem pontos a serem considerados para o desenvolvimento de novos estudos. As questões centrais são se o plasma convalescente é seguro e eficaz para pacientes adultos e pediátricos com COVID-19. Assim, os autores concluem que as lacunas no conhecimento identificadas, juntamente com as evidências emergentes, podem identificar os benefícios e os riscos do plasma convalescente.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas, ou de consenso de especialistas. Em leitura crítica, os autores não falam quantos especialistas foram recrutados, nem quais métodos de consenso foram empregados.

HEPARINA E NAFAMOSTATE

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nessa revisão, o autor apresenta as diretrizes provisórias da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia para tratamento da coagulopatia induzida por COVID-19. As diretrizes recomendam uma dose profilática de heparina de baixo peso molecular (HBPM), a ser administrada a todos os pacientes com COVID-19 que necessitem de hospitalização, na ausência de contra-indicações, como sangramento ativo e contagem de plaquetas inferior a 25 x 109/L. A HBPM parece estar associada a melhores prognósticos de pacientes em relação à mortalidade (40,0% *vs* 64,2%, p = 0,029) quando comparada a pacientes que não fizeram uso dessa terapia. Além disso, a HBPM tem apresentado propriedades anti-inflamatórias que podem ajudar no cenário de elevação de citocinas e estado pró-inflamatório dos casos de COVID-19. Até agora, vários estudos demonstraram que a heparina é benéfica no tratamento da coagulopatia induzida pela COVID-19, no entanto, houve relato de algumas falhas na resposta dos pacientes a este tratamento, no qual o autor sugere que o fato ocorreu devido à não medicação no momento da admissão, ou pela não utilização da dose correta de heparina. As diretrizes citam algumas recomendações dependendo das condições clínicas e dos achados laboratoriais do paciente. Além disso, a falha em responder à anticoagulação pode ser devida a baixos níveis de trombina e altos níveis de fibrinogênio, que tornam os pacientes mais resistentes as doses profiláticas de heparina. Neste caso, o autor relata a necessidade de mais pesquisas para avaliar se o tratamento com heparina mais cedo com a administração de anti-trombina poderia ser benéfica em pacientes com COVID-19. Por fim, o autor sugere também estudos com o uso de nafamostate, um anticoagulante frequentemente usado no Japão para tratamento da coagulação intravascular disseminada, para avaliar sua eficácia e segurança em pacientes com COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre o uso de anticoagulantes no tratamento da COVID-19. O autor não detalha como e onde buscou os estudos e se utilizou critérios de inclusão. Os dados dos estudos incluídos foram bem detalhados e esses foram avaliados de forma crítica pelo autor. Apesar dos relatos positivos do uso da heparina do tratamento de pacientes com COVID-19, o autor reitera a importância de mais estudos para definir o momento e a dosagem certa para uso dessa terapia.

REFERÊNCIAS

1. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 18 June 2020**. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. Acesso em: 19/06/2020.
2. Tleyjeh I M, Kashour Z, AlDosary O, *et al.* **The Cardiac Toxicity of Chloroquine or Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-regression Analysis**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20132878.
3. Corral-Gudino L, , Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, *et al.* **GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133579.
4. Singh AP, Tousif S, Umbarkar P and Lal H. **A pharmacovigilance study of hydroxychloroquine cardiac safety profile: potential implication in COVID-19 mitigation**. J. Clin. Med. 2020, 9(6). Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm9061867
5. Rao K, Xie L, Wu J, Weng T, Tang L, Zhou J. **COVID-19 in a young man with hypertension: A case study of missed opportunities in intensive progression**. Intensive Crit Care Nurs [Internet]. 2020;102898. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0964339720301014
6. Giannattasio A, Maglione M, Zenzeri L, Mauro A, Di Mita O, Iodice RM, Tipo V. **A child with a severe multi-system inflammatory syndrome following an asymptomatic COVID-19 infection: a novel management for a new disease? Journalof Medical Virology (2020) Doi: https://doi**. org/10.1002/jmv.26189
7. He YF, Lian SJ, Dong YC. **Clinical characteristics, diagnosis, and treatment of COVID-19: A case report**. World J Clin Cases. 2020;8(11):2325-2331. doi:10.12998/wjcc.v8.i11.2325
8. Al-Riyami AZ, Schäfer R, van der Berg K, Bloch EM, Escourt LJ, Goel R, *et al.* **Clinical use of Convalescent Plasma in the COVID-19 pandemic; a transfusion-focussed gap analysis with recommendations for future research priorities**. Vox Sang [Internet]. 2020 Jun 15;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/vox.12973
9. Turshudzhyan A (May 16, 2020). **Anticoagulation Options for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Induced Coagulopathy**. Cureus 12(5): e8150. DOI 10.7759/cureus.8150
10. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 26: página 1-página 67

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (19 de junho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 16/06/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04438057/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	19/06/2020	Metro Infectious Disease Consultants
2	NCT04437693/ Qatar	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Ainda não recrutando	19/06/2020	Hamad Medical Corporation
3	NCT04437875/ Federação Russa	Vacina	"Gam-COVID-Vac Lyo Vacina contra SARS-CoV-2 baseada em adenovirus"	Sem comparador	Recrutando	19/06/2020	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation; Acellena Contract Drug Research and Development
4	NCT04436471/ Federação Russa	Vacina	"Gam-COVID-Vac Vacina contra SARS-CoV-2 baseada em adenovirus"	Sem comparador	Recrutando	19/06/2020	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation; Acellena Contract Drug Research and Development
5	NCT04437823/ Paquistão	Terapia celular	Infusão intravenosa de células-tronco	Tratamento padrão	Recrutando	19/06/2020	Jinnah Hospital; Johns Hopkins University
6	NCT04436458/ País não declarado	Antiparasitário	Niclosamida	Placebo	Ainda não recrutando	19/06/2020	First Wave Bio, Inc.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/ PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.